

学位授与番号	医博甲第1157号
学位授与年月日	平成7年3月25日
氏名	畠山治彦
学位論文題目	Vascular Aldosterone BIOSYNTHESIS AND A LINK TO ANGIOTENSIN II-INDUCED HYPERTROPHY OF VASCULAR SMOOTH MUSCLE CELLS
論文審査委員	主査 教授 馬 渕 宏 副査 教授 小 林 健 一 教授 松 田 保

内容の要旨及び審査の結果の要旨

アルドステロン (Aldo) は昇圧系の血圧調節に関係するのみならず血管トーン調節因子として血管局所で機能し得ることが知られている。しかし、その生成系は副腎皮質以外では明らかにされていなかった。そこで筆者は、ヒト血管細胞におけるAldoの生成系ならびに反応系の発現、さらにはその生理的役割について検討を行った。得られた結果は以下の如くに要約される。

- (1) 初代培養ヒト肺動脈内皮細胞 (EC)、平滑筋細胞 (SMC) の培養液を高速液体クロマトグラフィーで分析すると、合成Aldo標品に一致した保持時間にAldo様免疫活性を示すピークが得られた。
- (2) EC, SMCから分離したポリ (A)⁺RNAを定量的逆転写後ポリメラーゼ連鎖反応法 (RT-PCR法) で分析した結果、両細胞種でAldo生成の律速酵素であるステロイド18-ハイドロキシレーズ (P450_{c18}) をコードするmRNAが検出され、その発現量は副腎皮質の約1/50であった。
- (3) 同様のRT-PCR法によりECとSMCにはAldo受容体であるタイプ1ミネラルコルチコイドレセプター (MR) mRNAも存在することが見い出され、それぞれ腎の1/20, 1/5のレベルであった。またこれらの血管細胞には alternative splicing によると推定される新しいMR mRNA分子種が存在することも見い出された。
- (4) EC, SMCにおけるP450_{c18} 遺伝子 CYP11B2 の発現はアンジオテンシン II (A II) でup-regulateされた。
- (5) A IIにより誘導されるSMCへの [³H] ロイシン取り込みは、Aldoの共存下で増強され、MRの特異的アンタゴニストであるZK91587で抑制された。SMCへの [³H] チミジンの取り込みはA II, Aldo, ZK91587の影響を受けなかった。

以上の結果から、ヒト血管細胞がAldoの生成系ならびに反応系を有すること、さらにレニン-アンジオテンシン系の活性化により誘導される血管平滑筋肥厚の少なくとも一部は「血管アルドステロン」のオーロクリン、イントラクリン作用を介するものと推定された。

本研究は、血管がステロイド産生能をもつことをはじめて示したものであり、「血管アルドステロン」という新概念を提示するとともに、高血圧の発症ならびに血管壁再構築のメカニズムに関しての従来にない新しい観点を樹ち立てた点で血管医学生物学上高い学術的価値と独創性をもつ研究と評価された。